

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC ĐẦU U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO LYMPHO NHỎ/BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG LYMPHO BẰNG PHÁC ĐỒ CÓ RITUXIMAB

Đỗ Huyền Nga*, Nguyễn Thị Lệ Ninh, Nguyễn Thanh Tùng

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của phác đồ có rituximab trên người bệnh u lympho không Hodgkin tế bào B nhỏ/bệnh bạch cầu mạn dòng lympho.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 30 người bệnh u lympho không Hodgkin tế bào B nhỏ/bệnh bạch cầu mạn dòng lympho điều trị phác đồ có rituximab tại Bệnh viện K từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2024.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 57 tuổi, tỷ lệ nam/nữ: 1,14; hầu hết các bệnh nhân có PS=0 chiếm 86,7%, đa số bệnh nhân có hạch cổ 25(83,3%) và 27 (90%) bệnh nhân có hạch ổ bụng. Biểu hiện ngoài hạch gặp nhiều nhất ở gan chiếm 20%; tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kỳ của các bệnh nhân là 50%, trong đó nhóm RFC là 53,3%, nhóm RB là 46,7%. Tác dụng không mong muốn ít gặp ở cả 2 nhóm phác đồ RB và RFC với tỷ lệ tương đương nhau.

Kết luận: Phác đồ có Rituximab đạt hiệu quả cao cũng như tính an toàn có thể chấp nhận được ở các bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào lympho nhỏ/ Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin tế bào lympho nhỏ/Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho.

RESULTS OF FIRST-LINE TREATMENT OF SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA/CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA WITH RITUXIMAB REGIMEN

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of rituximab-containing regimens in patients with small B-cell non-Hodgkin lymphoma/chronic lymphocytic leukemia.

Subjects and methods: Cross-sectional descriptive study on 30 patients with small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia treated with rituximab-containing regimens at K Hospital from May 2019 to May 2024.

Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Huyền Nga

Email: ncs29dhy@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

Results: The average age of patients was 57 years old, male/female ratio: 1.14; most patients had PS=0, accounting for 86.7%, the majority of patients had cervical lymph nodes accounted for 83.3% and 90% patients had abdominal lymph nodes. Extra nodal manifestations were most common in the liver, accounting for 20%, the complete response rate after 6 cycles was 50%, of which the RFC group was 53.3%, the RB group was 46.7%. Adverse reactions were rare in both the RB and RFC regimens with similar rates.

Conclusion: The Rituximab-containing regimen was highly effective as well as acceptable safety in patients with small lymphocytic lymphoma/Chronic lymphocytic leukemia.

Keywords: CLL/SLL - Small lymphocytic lymphoma/Chronic lymphocytic leukemia.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin tế bào lympho nhỏ (SLL) là một khối u tế bào B trưởng thành được đặc trưng bởi sự tích tụ dần dần của các tế bào lympho B đơn dòng. Bạch cầu kinh dòng lympho (CLL) được coi là giống hệt với bệnh u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ. Thuật ngữ CLL được sử dụng khi bệnh biểu hiện chủ yếu ở máu, trong khi thuật ngữ SLL được sử dụng khi tổn thương chủ yếu ở hạch.

CLL/SLL phổ biến hơn ở nam giới, với tỷ lệ nam/nữ khoảng 1,2:1 đến 1,8:1. Trên toàn thế giới, có khoảng 191.000 ca mắc và 61.000 ca tử vong mỗi năm do CLL/SLL. CLL/SLL được coi là bệnh chủ yếu của người lớn tuổi, với độ tuổi trung bình khi được chẩn đoán là khoảng 70 tuổi. Tỷ lệ mắc CLL/SLL ở các nước châu Á thấp hơn ít nhất 20 lần so với các nước phương Tây.

Khi chẩn đoán, hầu hết bệnh nhân đều không có triệu chứng và bệnh có thể diễn biến âm thầm trong thời gian dài. Khi bệnh cần điều trị thì các chiến lược điều trị cho bệnh nhân nên được cá thể hóa. Sự ra đời của thuốc rituximab điều trị trúng đích kháng CD20 có mặt ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ đã góp phần kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân. Các phác đồ có rituximab kết hợp với bendamustin (RB), fludarabine, cyclophosphamide (RFC), chlorambucil (RClb) đã được sử dụng trong điều trị u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ đã cải thiện về tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ sống thêm không bệnh tiến triển. Liệu pháp

hóa trị miễn dịch bằng fludarabine kết hợp với cyclophosphamide và rituximab (RFC) mang lại tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR) khoảng 90% và cải thiện tỷ lệ sống sót chung (OS) và là phương pháp điều trị tiêu chuẩn ở những bệnh nhân thể trạng tốt dưới 65 tuổi. Tuy phác đồ RFC chứng minh thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) tốt hơn RB nhưng phải trả giá bằng độc tính cao hơn đáng kể (giảm bạch cầu trung tính nặng 85% so với 59%, nhiễm trùng nghiêm trọng ở 40% so với 26%). Sự khác biệt về PFS ít rõ rệt hơn ở những bệnh nhân >65 tuổi, dẫn đến khuyến nghị sử dụng RB như một phương pháp thay thế cho RFC ở những bệnh nhân lớn tuổi với tỷ lệ đáp ứng tương tự như với RFC nhưng ít độc tính hơn¹.

Tại Bệnh viện K vẫn chưa có nghiên cứu nào được tiến hành để đánh giá đáp ứng điều trị của u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ bằng phác đồ RB, RFC do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Kết quả điều trị bước đầu u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ bằng phác đồ có Rituximab” tại Bệnh viện K với 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ trên bệnh nhân điều trị phác đồ có rituximab.
2. Đánh giá đáp ứng điều trị bước đầu và một số tác dụng không mong muốn của hóa trị phác đồ có rituximab trong điều trị u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

30 người bệnh chẩn đoán xác định u lympho không Hodgkin tế bào lympho nhỏ/bệnh bạch cầu mạn dòng lympho theo phân loại của WHO 2016 điều trị bước 1 bằng phác đồ có rituximab (RB/RFC) tại Bệnh viện K từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2024. Tiêu chuẩn lựa chọn: chẩn đoán lần đầu là u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ/bệnh bạch cầu mạn dòng lympho và chưa điều trị hóa - xạ trị trước đây; Kết quả giải phẫu bệnh cho hình ảnh vi thể và nhuộm hóa mô miễn dịch chẩn đoán xác định u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ/ BC kinh dòng lympho, CD 20 (+); ECOG = 0 → 2; Mức lọc cầu thận ≥ 50 ml/phút; $AST/ALT \leq 2,5 \times$ ngưỡng giới hạn; Bệnh nhân có tiêu chuẩn cần phải điều trị: (1), Triệu chứng do hạch lớn hoặc chèn ép tại chỗ; (2), Hạch gây ảnh hưởng tới chức năng các cơ quan; (3), Hội chứng B; (4), Bệnh biểu hiện cơ quan ngoài hạch; (5), Suy giảm các dòng tế bào máu do xâm lấn tủy xương, thiếu máu tan máu, giảm tiểu cầu, tăng hoạt động của lách; (6), bệnh tiến triển nhanh. (7) Thiếu máu tự miễn và/hoặc giảm tiểu cầu đáp ứng kém với corticosteroid. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh chuyển thể; Có bệnh lý ác tính khác đang điều trị; Rối loạn tim mạch: suy tim độ III, IV, nhồi máu cơ tim trước đó 6 tháng; Anti - HIV (+), dấu hiệu hoạt động của HBV, HCV; Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

2.2. Phương pháp

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang tiến hành tại Bệnh viện K từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2024.

- Cỡ mẫu: thuận tiện, do bệnh hiếm gặp nên chúng tôi lấy toàn bộ bệnh nhân đảm bảo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu.

- Quy trình nghiên cứu:

Người bệnh đánh giá đủ tiêu chuẩn điều trị được điều trị phác đồ RFC (Rituximab 375 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1; Fludarabine 25 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1,2,3; Cyclophosphamide 250 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1,2,3 hoặc phác đồ RB (Rituximab 375 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1 và Bendamustin 90 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1,2). Việc sử dụng phác đồ RFC có dự phòng giảm bạch cầu hạt ở bệnh nhân SLL/CLL, dưới 65 tuổi, khỏe, không có bệnh lý nội khoa nặng đi kèm. Riêng bệnh nhân > 65 tuổi, phác đồ BR là một lựa chọn thích hợp.

Phác đồ RFC được chỉ định tiêm filgrastim dưới da 7 ngày liên tiếp để dự phòng giảm bạch cầu hạt sau phác đồ RFC là theo khuyến cáo của NCCN.

Đánh giá giữa kì sau 3 chu kỳ và cuối kì sau 6 chu kỳ hóa chất. Các bệnh nhân tiến triển được chỉ định điều trị bước 2 bằng các phác đồ hóa trị cứu vãn hoặc điều trị các thuốc BTKi.

Trong quá trình điều trị người bệnh được sử dụng chống nôn granisetron 1 mg $\times$ 2 ống trước truyền hóa chất 30 phút và bộ thuốc chống sốc trước truyền rituximab. Truyền máu và các chế phẩm máu nếu cần thiết, điều trị kháng virus viêm gan B, C nếu có (dự phòng tái hoạt Viêm gan B bằng thuốc Tenofovir hoặc Entecavir và uống thuốc kéo dài ít nhất 2 năm sau điều trị hóa chất).

Độc tính của phác đồ được ghi nhận trong suốt quá trình điều trị, theo từng chu kỳ mỗi 28 ngày dựa vào khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán của Viện Ung thư Quốc gia Hoa kỳ 2025:

Chẩn đoán CLL bao gồm 2 tiêu chuẩn sau: 1. Số lượng tế bào lympho B trưởng thành, kích thước nhỏ trong máu ngoại vi $\geq 5 \times 10^9/L$; 2. Chứng minh được tính chất đơn dòng của lympho B trong máu ngoại vi bằng kỹ thuật flow cytometry (bộ kiểu hình miễn dịch đầy đủ gồm CD19, CD20, CD5,

CD23, CD10, CD200, chuỗi nhẹ Kappa hoặc Lambda).

Chẩn đoán SLL khi hiện diện bệnh lý hạch và/ hay lách to đi kèm với số lượng tế bào lympho trong máu ngoại vi $< 5 \times 10^9/L$. Chẩn đoán SLL có thể xác định bằng mô bệnh học qua sinh thiết hạch hoặc đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry) máu ngoại vi. Bộ hóa mô miễn dịch đầy đủ giúp hỗ trợ chẩn đoán (bao gồm CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, cyclin D1, LEF1, SOX11).

- Phân chia giai đoạn: CLL theo RAI/BINET; SLL theo Ann Arbor.

- Đánh giá đáp ứng điều trị theo Lugano.

- Phương pháp thu thập số liệu: Theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất dựa trên thăm khám người bệnh và bệnh án điều trị.

- Các thông tin thu thập: Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu, tác dụng không mong muốn được đánh giá dựa vào phân loại của NCI-CTCAE 5.0.

- Phân tích và xử lý số liệu: Số liệu được thu thập, phân tích và xử lý dựa vào phần mềm SPSS 20.0. Đánh giá mức độ xuất hiện tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết trên tổng số chu kỳ điều trị hóa chất.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học Bệnh viện K.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

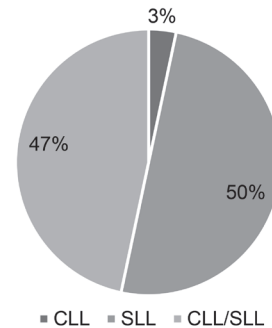
Tuổi	Số lượng (n)	%
Trung bình	57,2 (28-75)	
< 65	23	76,7
> 65	7	23,3

Tuổi	Số lượng (n)	%
Giới tính		
Nam	16	53,3%
Nữ	14	46,7%
PS		
0	26	86,7
1	4	13,3

Nhận xét:

Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 57,2 tuổi, thấp nhất là 28 tuổi, cao nhất là 75 tuổi. Trong đó 76,7% bệnh nhân dưới 65 tuổi và 23,3% bệnh nhân trên 65 tuổi.

Phân loại thể bệnh

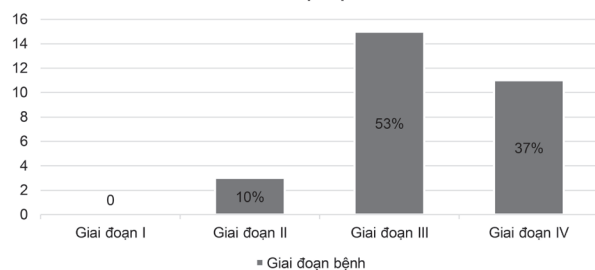


Biểu đồ 1. Phân loại thể bệnh học

Nhận xét:

50% bệnh nhân SLL, 47% bệnh nhân CLL/SLL, 3% bệnh nhân CLL.

Giai đoạn bệnh



Biểu đồ 2. Giai đoạn bệnh theo Ann Arbor

Nhận xét:

Trong nghiên cứu có 53% bệnh nhân giai đoạn III, 37% bệnh nhân giai đoạn IV và 10% bệnh nhân giai đoạn II và không có bệnh nhân ở giai đoạn I.

Bảng 2. Phân loại theo Binet

Binet	Số lượng (n)	%
A	2	6,7
B	25	83,3
C	3	10,0
Total	30	100,0

Nhận xét:

83,3% bệnh nhân trong nghiên cứu là Binet B, 10% là Binet C và 6,7% là Binet A.

Bảng 3. Phân loại theo Rai

Rai	Số lượng (n)	%
0	6	20
1	14	46,7
2	7	23,3
4	3	10,0
Tổng	30	100,0

Nhận xét:

20% bệnh nhân trong nghiên cứu là Rai 0; 46,7% bệnh nhân là Rai 1, 23,3% là Rai 2 và Rai 4 là 10% bệnh nhân.

Bảng 4. Tỷ lệ đáp ứng cuối kỳ

Đáp ứng sau 6 chu kỳ		Phác đồ		Tổng	p
		RFC (n=15)	RB (n=15)		
Đáp ứng hoàn toàn	Số lượng BN	8	7	15	>0,05
	%	53,3	46,7	50,0	

Đáp ứng sau 6 chu kỳ		Phác đồ		Tổng	p
		RFC (n=15)	RB (n=15)		
Đáp ứng 1 phần	Số lượng BN	7	7	14	>0,05
	%	46,7	46,7	46,7	
Tiến triển	Số lượng BN	0	1	1	
	%	0	6,7	3,3	

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kỳ của các bệnh nhân là 50%, trong đó nhóm RFC là 53,3%, nhóm RB là 46,7%. Tỷ lệ đáp ứng 1 phần ở cả 2 nhóm RFC và nhóm RB đều là 46,7%.

Bảng 5. Độc tính của phác đồ

Độc tính (n)	RB (n)	RFC (n)	Chung (n)	p
Hạ BC độ 3-4	0	2	2	>0,05
Sốt hạ BC	0	0	0	
Thiếu máu	3	4	7	>0,05
Độc tính hệ tiêu hóa	0	2	2	>0,05
Viêm phổi	0	1	1	>0,05
Nhiễm trùng cơ hội	0	1	1	>0,05
Mất ngủ	2	6	8	>0,05

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng không mong muốn ở nhóm RFC cao hơn nhóm điều trị RB tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là tuổi là 57,2 tuổi, thấp nhất là

28 tuổi, cao nhất là 75 tuổi. Bệnh nhân ở giai đoạn Rai 1 là 46,7%, Rai 2 là 23,3% và Rai 4 là 10% bệnh nhân. Kết quả của chúng tôi tương ứng so với nghiên cứu của tác giả Keating MJ độ tuổi trung bình là 58 tuổi. 75 bệnh nhân (33%) mắc bệnh Rai giai đoạn III đến IV[2]. Kết quả này cũng tương ứng với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Constantine năm 2008 thì độ tuổi trung bình là 57 tuổi. Phần lớn bệnh nhân mắc bệnh Rai giai đoạn I đến II (61%) hoặc III đến IV (36%) [3]. Về giai đoạn theo Binet có 83,3% bệnh nhân trong nghiên cứu là Binet B, 10% là Binet C và 6,7% Binet A thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Kim JS có 44,7% bệnh nhân ở giai đoạn Binet C[4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân nam là 53,3%, bệnh nhân nữ chiếm 46,7%, thấp hơn so với tỷ lệ trong nghiên cứu của tác giả Constantine tỷ lệ nam giới là 68,1%, nữ là 31,9%. Sự khác biệt về giới tính giữa nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Constantine là do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn tuy nhiên vẫn phù hợp với tỷ lệ nam/nữ khoảng 1,2:1 đến 1,8:1 về mặt dịch tễ trong bệnh CLL/SLL.

Chỉ số toàn trạng của các bệnh nhân trong nghiên cứu có ECOG: 0 là 86,7% và 4 bệnh nhân ECOG 1 chiếm 13,3% so với nghiên cứu của tác giả Kim JS tỷ lệ bệnh nhân ECOG 0 chiếm 23,4% và 55,3% bệnh nhân ECOG 1[4].

Biểu hiện hạch ngoại vi của các bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là hạch cổ 18 (60%) bệnh nhân, sau đó là hạch nách 8 (26,7%), bệnh nhân biểu hiện hạch trung tâm thì gặp nhiều nhất là hạch ổ bụng 27 (90%) bệnh nhân, hạch trung thất có 19 (63,3%) bệnh nhân. Biểu hiện ngoài hạch ít gặp có 1 bệnh nhân biểu hiện tại phổi, một bệnh nhân biểu hiện tại thượng thận và 5 bệnh nhân có biểu hiện tại gan.

Đa số các bệnh nhân là giai đoạn III, IV trong đó có 52% bệnh nhân giai đoạn III, 38% bệnh

nhân giai đoạn IV. Kết quả này phù hợp với tính chất diễn tiến của bệnh là chậm, các biểu hiện hạch to từ từ nên đôi khi không nhận biết rõ ràng và khi hạch ở những vị trí không quan sát thấy như hạch ổ bụng hay trung thất thì bệnh nhân chỉ phát hiện khi hạch to gây triệu chứng lâm sàng hoặc vô tình phát hiện khi khám sức khỏe định kỳ.

Các bệnh trong nghiên cứu có 50% bệnh nhân SLL, 47% bệnh nhân CLL/SLL, 3% bệnh nhân CLL. Chỉ có 1 bệnh nhân trong nghiên cứu là do nhóm bệnh CLL biểu hiện bất thường tại máu ngoại vi và tùy nên các bệnh nhân thường khám và điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, trong khi số bệnh nhân SLL hoặc CLL/SLL thường biểu hiện hạch to thì lại khám và điều trị tại Bệnh viện K.

4.2. Hiệu quả điều trị

Phần lớn các bệnh nhân đáp ứng 1 phần sau 3 chu kỳ ở cả 2 nhóm RB và nhóm RFC đều là 73,3%, Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm điều trị RFC là 26,7%, nhóm RB là 23,3%, có một bệnh nhân trong nhóm RB tiến triển bệnh chiếm 3,3%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kỳ trong nhóm RFC là 53,3%, nhóm RB là 46,7%. Tỷ lệ đáp ứng 1 phần ở cả 2 nhóm RFC và nhóm RB đều là 46,7%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả của nghiên cứu CLL10 của tác giả Eichhorst B và cộng sự trên 561 bệnh nhân CLL/SLL thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trong nhóm điều trị RFC là 39,7% (112/282), tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 95,4%. Nhóm điều trị RB có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 30,8% (86/279) tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 95,6%[5].

Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm điều trị RFC của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả tác giả Michael Keating và cộng sự thực hiện trên 224 bệnh nhân bạch cầu kinh dòng lympho, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của phác đồ RFC là 70%. Mười lăm bệnh nhân (5%)

không đáp ứng điều trị do kháng thuốc ($n = 13$) hoặc tử vong sớm ($n = 2$) [3] tỷ lệ bệnh ổn định là 10% và tỷ lệ thuyên giảm một phần là 15%[2]. Sự khác biệt trên là do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn nhiều so với số bệnh nhân trong nghiên cứu CLL10 của tác giả Eichhorst B và nghiên cứu của tác giả Michael Keating.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng lựa chọn phác đồ điều trị chủ yếu bị ảnh hưởng bởi độ tuổi và khả năng chi trả của người bệnh. Phác đồ RFC chỉ áp dụng cho những bệnh nhân dưới 65 tuổi, bệnh nhân cao tuổi có xu hướng được điều trị bằng các phác đồ có hiệu quả vừa phải và ít độc tính hơn.

Hiện nay trên thế giới lựa chọn điều trị hàng đầu đã được đặt ra với bệnh lý CLL/SLL là sử dụng các thuốc ức chế BTKi. Mặt khác, trong các khuyến cáo điều trị NCCN, ESMO khi bệnh nhân có đột biến del 17p và TP53, bệnh thường không đáp ứng với hóa-miễn dịch liệu pháp (như phác đồ RFC, RB), cần điều trị bằng thuốc ức chế BTK (như acalabrutinib). Tuy nhiên, trong điều kiện kinh tế tại Việt Nam việc tiếp cận thuốc BTKi còn hạn chế mặt khác Bệnh viện K giai đoạn 2019-2024 chưa triển khai được xét nghiệm gen này do vậy hầu hết các bệnh nhân vẫn tiếp cận với phác đồ hóa chất trước nếu thất bại sẽ chuyển đổi sang điều trị BTKi hoặc phác đồ bước 2. Ngoài ra chúng tôi cũng sẽ công bố thời gian sống thêm của các bệnh nhân này trong một bài báo khác.

4.3. Độc tính

Không có bệnh nhân hạ bạch cầu độ III, IV ở nhóm RB và gặp 2 (13,3%) bệnh nhân trong nhóm điều trị RFC, không có bệnh nhân sốt hạ bạch cầu ở cả 2 nhóm. Thiếu máu gặp 3(20%) bệnh nhân ở nhóm RB và 4 (26,7%) bệnh nhân ở nhóm RFC. Có một bệnh nhân viêm phổi và nhiễm trùng cơ hội ở nhóm RFC, không gặp ở nhóm RB. Độc tính tiêu hóa không gặp ở nhóm RB, gặp 2 (13,3%) bệnh nhân trong nhóm RFC.

Một mỗi gặp một bệnh nhân trong nhóm RB và 6 (40%) bệnh nhân trong nhóm RFC với $p < 0,05$. số BN mất ngủ trong nhóm RB là 2 (13,3%) và trong nhóm RFC là 6 (40%) bệnh nhân. So với nghiên cứu của tác giả tác giả Michael J Keating và cộng sự phác đồ RFC làm giảm bạch cầu trung tính độ 3 đến 4 xảy ra trong 52% các đợt điều trị. Một phần ba trong số 224 bệnh nhân có hơn một đợt nhiễm trùng và 10% bị sốt không rõ nguyên nhân[2]. Trong nghiên cứu của tác giả Hallek M và đồng nghiệp trên 817 bệnh nhân bạch cầu kinh dòng lympho có CD20 dương tính điều trị phác đồ RFC hoặc FC thấy rằng ở nhóm điều trị phác đồ RFC có tình trạng giảm bạch cầu trung tính độ 3 và 4 nhiều hơn (34%) so với phác đồ FC 21% với $p < 0,0001$, Có 8(2%) trường hợp tử vong liên quan đến điều trị trong nhóm RFC so với 10 (3%) bệnh nhân trong nhóm FC[6].

Trong nghiên cứu của Jung Sun Kim và cộng sự có 141 bệnh nhân được chẩn đoán CLL/SLL từ tháng 01/2010 đến tháng 3/2020 được điều trị phác đồ: R - chlorambucil, RB, RFC, hoặc obinutuzumab và chlorambucil (GC), ibrutinib. Thấy rằng trong tổng số 66 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ RFC có 48,5% (32/66) và 7,6% (5/66) lần lượt bị giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu mức độ 3/4. Hơn nữa có 12,1% (8/66) và 4,6% (3/66) bị viêm phổi và các loại nhiễm trùng khác. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi (≤ 65 so với > 65 tuổi) [4]. Giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng và nhiễm trùng thường xuyên được quan sát thấy hơn với RFC 39% so với 25% trong quá trình nghiên cứu. Tàn suất gia tăng các biến chứng nhiễm trùng với phác đồ RFC rõ rệt hơn ở những bệnh nhân trên 65 tuổi[4].

Kết quả về độc tính trong nghiên cứu của chúng tôi khác biệt với các tác giả là do các lý do: thứ nhất các bệnh nhân trên 65 tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi không điều trị phác đồ RFC, thứ hai là tất cả các bệnh nhân điều trị phác đồ RFC đều được tiêm tăng bạch cầu dự phòng 7 ngày liên

tiếp sau khi điều trị hóa chất và một số bệnh nhân điều trị phác đồ RB lớn tuổi và thể trạng yếu, thứ ba là do thiết kế nghiên cứu chúng tôi không thực hiện xét nghiệm máu cho bệnh nhân sau truyền hóa chất để theo dõi tình trạng hạ các dòng tế bào máu những ngày sau điều trị hóa chất.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào những bệnh nhân CLL/SLL đủ tiêu chuẩn điều trị thấy rằng hiệu quả điều trị ở cả 2 phác đồ RB hay RFC có hơn nửa số bệnh nhân là đáp ứng hoàn toàn. Độc tính của phác đồ RFC cho bệnh nhân dưới 65 tuổi có thể chấp nhận và kiểm soát được nếu bệnh nhân được tiêm tăng bạch cầu dự phòng sau điều trị hóa chất.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo, Phòng Kế hoạch tổng hợp, Khoa Nội hệ tạo huyết Bệnh viện K đã tạo mọi điều kiện giúp tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Eichhorst B FA, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, Schlag R, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Trneny M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendtner CM, Klapper W, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Böttcher S, Hallek M; international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2016;
- [2]. Keating MJ OBS, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23 4079-4088).
- [3]. Constantine S. Tam SOB, William Wierda, Hagop Kantarjian, Sijin Wen, Kim-Anh Do, Deborah A. Thomas, Jorge Cortes, Susan Lerner, Michael J. Keating. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* AUGUST 15 2008: 112 (4): 975–980.
- [4]. Kim JS, Kim TM, Kang MJ, et al. Treatment pattern of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in Korea: a multicenter retrospective study (KCSG LY20-06). 2023;38(5):747.
- [5]. Eichhorst B FA, Bahlo J. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10)an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928–942.
- [6]. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. 2010;376(9747):1164-1174.